

geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; Prof. Dr. R. H. Cormane, Amsterdam; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, Leidschendam; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam; Dr. J. van der Meer, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 ext. 2337. Telex: 32362 Soza-Lsdm.
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 3, nr. 17

12 september 1969.

PRIK OF PIL *

Ofschoon het oraal gebruik van oestrogenen en progestagenen volgens de combinatie- of de sequentiemethode op betrekkelijk eenvoudige wijze een betrouwbare anticonceptie oplevert, vindt het zoeken naar betere methoden nog steeds voortgang.

Aan de gebruikelijke methoden kleeft immers het bezwaar, dat de betrouwbaarheid sterk afhankelijk is van de nauwgezetheid waarmee het gebruiksvoorschrift wordt opgevolgd (1).

Uitgaande van de overweging, dat een vereenvoudiging van het toedieningsschema het risico van mislukkingen (de "patient failure") zal verkleinen, heeft men o.m. de bruikbaarheid van langwerkende parenterale toedieningsvormen onderzocht.

Daar bovendien alle gebruikelijke orale preparaten, ondanks het aanbrenge van variaties in het type oestrogeen en progestageen, in de dosering en in de wijze van combineren, aanleiding geven tot bijwerkingen, is men, uitgaande van de veronderstelling dat het gebruik van oestrogenen voor een aantal bijwerkingen verantwoordelijk is, overgegaan tot het toedienen van uitsluitend progestagenen.

Als uitvloeisel van deze ontwikkelingen kwam men tot het i.m. toepassen van progestagenen met depot-werking. Onder meer worden hormoonpreparaten, die reeds enige tijd bij de parenterale behandeling van diverse gynaecologische aandoeningen in gebruik zijn, thans in "aangepaste" dosering met name ook voor anticonceptie aanbevolen.

Effecten van progestagenen. De anticonceptieve werking van progestagenen berust niet alleen op remming van de ovulatie, maar ook (en bij een lage dosering vrijwel uitsluitend) op andere ("secundaire") conceptiebelemmerende effecten (2). De orale toepassing van uitsluitend progestagenen leidt weliswaar tot een redelijk betrouwbare anticonceptie, maar blijkt meestal aanleiding te geven tot een zeer onregelmatig bloedverlies of tot een verkorting van de "cyclus" tot twee à drie weken. Soms ontstaat een amenorrhoe, die lang kan aanhouden. Veelal is het toevoegen van oestrogenen nodig teneinde het bloedverlies te beteugelen en de "cyclus" regelmatig te doen verlopen (3).

Zowel progestagenen als oestrogenen met depot-werking worden na i.m. toediening in wisselende mate geresorbeerd; dit kan de aanleiding zijn, dat ook na de i.m. toediening van oestrogeen-progestageen combinaties zowel een zeer onregelmatig bloedverlies als het maandenlang uitblijven van elke vorm van bloeding is waargenomen (3).

Medroxyprogesteronacetaat intramusculair

Bij intramusculaire toediening ontplooit 150 mg medroxyprogesteronacetaat (suspensie in water), Depo-Provera^(R), een progestagene werking, gekenmerkt door remming van de ovulatie en door "secundaire" effecten, die gedurende drie maanden of langer een conceptie beletten.

Het progestageen vertoont bij de mens geen oestrogene of androgene werking; het veroorzaakt geen lokale prikkeling op de injectieplaats. Men mag aannemen, dat de betrouwbaarheid van de door medroxyprogesteronacetaat (hieronder verder met mPa aan te duiden) geïnduceerde anticonceptie afhankelijk is van de toegediende hoeveelheid en het interval tussen de injecties. Bij toepassing van 200-250 mg mPa elke zes maanden werd een "failure rate" van 1,13 berekend (4); de fabrikant geeft aan, dat bij toepassing van 150 mg mPa-suspensie elke drie maanden, de "failure rate" slechts 0,31 bedraagt, en beveelt deze laatste werkwijze dan ook aan. De betrouwbaarheid van de methode is uiteraard niet afhankelijk van het volgen van een strak dagelijks gebruiksschema.

Ongewenste effecten. Bij de intramusculaire toepassing van mPa trad bij nagenoeg alle gebruiksters in plaats van de normale menstruatie een onregelmatig bloedverlies op; bij een aantal vrouwen ontstond amenorrhoe. Frekwente, sterke en/of langdurige bloedingen konden worden bestreden door gedurende vijf tot zeven dagen dagelijks 0,1 mg ethinyloestradiol toe te dienen; het lijkt evenwel rationeler, in zulke gevallen de toediening van mPa-suspensie te staken.

Bijwerkingen. Wat de bijwerkingen betreft vertoont de mPa-suspensie het patroon dat ook bij het gebruik van orale anticonceptiva wordt gezien. Bij gebrek aan vergelijkende onderzoeken kan niet worden aangegeven of de mPa-suspensie ernstiger of in grotere frekwentie bijwerkingen veroorzaakt dan de gebruikelijke orale preparaten. Bij ongeveer 5% van de vrouwen traden in de periode, waarin de mPa-suspensie werd toegediend, hoofdpijn, nervositeit, buikklachten en misselijkheid op (5,6).

De contra-indicaties en waarschuwingen bij het gebruik van orale anticonceptiva (7) gelden ook voor mPa. Over de kans op congenitale afwijkingen bij kinderen van vrouwen aan wie tijdens de graviditeit mPa-suspensie werd toegediend, kan (nog) geen uitspraak worden gedaan. Bij een onderzoek, ingesteld bij 172 vrouwen die in de eerste drie maanden van de zwangerschap op diverse indicaties 50-7000 mg mPa-suspensie oraal en/of intramusculair toegediend hadden gekregen, is gebleken dat één kind dood was geboren, één kind een congenitaal hartgebrek vertoonde en dat één kind voorbijgaande geringe masculiniseringsverschijnselen had vertoond (8). De frekwentie van congenitale afwijkingen was niet groter dan die welke bij kinderen van onbehandelde vrouwen wordt gezien.

De invloed op de menses. Het voordeel van de toepassing van mPa-suspensie is moeilijk af te wegen tegen de nadelen, zoals de onregelmatige bloedingen. De uitkomsten van de eerste onderzoeken die met mPa werden verricht zijn onderling niet vergelijkbaar, omdat het progestageen in zeer verschillende doses (50-1000 mg) met sterk uiteenlopende intervallen (één tot zes maanden) werd toegediend (4,9,10,11,12).

In de literatuur worden ter aanduiding van het type bloedingen de termen "spotting" voor gering bloedverlies en "bleeding" voor een met de normale menses vergelijkbare bloeding gehanteerd, doch daarmee is nog

niets gezegd over de mogelijke oorzaak. Met name is onduidelijk, welk verband tussen de bloedingen en de veranderingen in het endometrium zou moeten worden gelegd (13). Onder de invloed van mPa ontstaat het kenmerkende "progestatieve" secretoire endometrium. Bij de aanhoudende werking van mPa-suspensie verandert dit mettertijd in een "deciduaal" slijmvlies, dat na zes maanden het beeld van een atrofisch endometrium kan vertonen (5,10,14,15,16,17).

Deze slijmvliesveranderingen wijzen op het geleidelijk afnemen of zelfs het geheel verdwenen zijn van oestrogene effecten.

Dit kan worden verklaard door de anti-oestrogene werking van mPa, maar het is ook mogelijk, dat ten gevolge van een remming van de gonadotrope functie van de hypofyse de produktie van endogene oestrogenen afneemt (17,18).

Uit een aantal onderzoeken (18,19,20) bleek, dat na de eerste injectie van 150 mg mPa-suspensie vrijwel alle vrouwen onregelmatige bloedingen hadden, dat na de tweede injectie deze bloedingen optraden bij 60% en na de vierde injectie bij ongeveer 5% van de vrouwen.

Na één jaar (vier injecties) had ongeveer 75% van de vrouwen amenorrhoe. Bij 30% van de vrouwen traden bloedingen (zowel "spotting" als "bleeding") ononderbroken op gedurende één tot vier weken, bij 30% anderhalf tot drie maanden en bij 10% drie tot vijf maanden.

Uit de diverse onderzoeken kan worden afgeleid, dat het optreden van bloedingen nimmer valt te voorspellen, noch wat het tijdstip, noch wat de ernst, noch wat de duur betreft. Naarmate de toediening van mPa-suspensie langer werd voortgezet (d.w.z. de inspuiting vaker werd herhaald) of de dosis werd verhoogd, nam het percentage vrouwen met irregulaire bloedingen af en trad vaker amenorrhoe op (4,6,12,17,20).

Het aantal vrouwen dat de methode wegens de irregulaire bloedingen niet wenste te continueren liep bij de diverse onderzoeken sterk uiteen; na één jaar (4 injecties) beliep het percentage ongeveer 20%. Het percentage was klein bij hen bij wie de wens tot anticonceptie sterker was; ook speelde o.m. nog het gebrekkig geïnformeerd zijn over andere methoden van anticonceptie een rol. Het al dan niet aanvaarden van het irregulaire bloedverlies door de vrouwen is een dermate subjectieve beslissing, dat de arts er weinig houvast aan zal hebben bij het objectief afwegen van de voor- en nadelen van de methode.

De invloed op de fertiliteit. De duur van de door mPa-suspensie verkregen kunstmatige onvruchtbaarheid varieert en is slechts bij grove benadering bekend.

Aan 50 mg mPa wordt een werkingsduur van 13-18 dagen toegekend (14); afgemeten naar de verhoogde basale lichaamstemperatuur zou de werking echter vier tot zes weken aanhouden (21). Het effect van 150 mg mPa-suspensie houdt, beoordeeld naar de uitscheiding van L(uteïniserend) H(ormoon), 13 tot 41 weken aan (18).

Drie tot vier maanden na de laatste injectie mPa kunnen weer normale menses optreden. Bij een onderzoek van 70 vrouwen aan wie één tot vijf injecties van 150 mg mPa-suspensie waren toegediend, traden bij negen de normale menses na drie tot vier maanden op, maar menstrueerden acht vrouwen na vijf maanden nog niet (22).

Bij een ander onderzoek verliepen na de tweede injectie van 150 mg mPa-suspensie 4-13 maanden, alvorens herstel van de ovulatie kon worden aangetoond; het kon echter wel tot 18 maanden duren aler normale menses optraden (6).

Uit onderzoeken blijkt, dat na de laatste injectie mPa 7-18 maanden kunnen verlopen, alvorens graviditeit optreedt (4,13).

Bij 14 van 41 voordien fertiele vrouwen die na het staken van de injecties weer normaal menstrueerden, was na een tijdsverloop, variërend van 8-31 maanden, nog geen zwangerschap tot stand gekomen (Deze gegevens hebben echter betrekking op de toediening van òf meermalen 250 mg, òf éénmaal 500 mg.) (4).

Hoewel het effect van mPa waarschijnlijk langer aanhoudt naarmate de dosis groter is, lijkt het aantal inspuitingen en de toegepaste dosering niet van invloed te zijn op het al dan niet terugkeren van de fertiliteit (4,13).

Conclusie

Vergeleken met de gebruikelijke orale methoden biedt de intramusculaire toepassing van 150 mg mPa-suspensie (Depo-Provera^(R)) het voordeel, dat de betrouwbaarheid niet van de nauwgezetheid van de gebruikster afhangt. Op grond van de thans beschikbare gegevens moet worden aangenomen dat de "failure rate" groter is dan die van de orale combinatiepreparaten (1), doch hierbij moet worden aangetekend, dat de ervaring met de mPa-methode nog beperkt is.

De "intramusculaire anticonceptie" geeft dikwijls aanleiding tot het onregelmatig optreden van (soms hevige of langdurige) bloedingen, die kunnen nopen tot het staken van de toepassing. Men dient steeds bedacht te zijn op de mogelijkheid, dat deze bloedingen niet op de werking van het progestageen doch op gynaecologische afwijkingen berusten.

De door mPa veroorzaakte bloedingen kunnen eventueel worden beteugeld door toediening van een oestrogeen volgens een bepaald schema; deze additieve toediening van oestrogenen zou dan het toch weer invoeren van een "regime" betekenen.

De toepassing van mPa veroorzaakt een kunstmatige infertiliteit die drie maanden tot anderhalf jaar (wellicht langer?) kan aanhouden.

Het is de vraag of het irregulaire bloedverlies, ook indien dit gering is, voor de gebruiksters aanvaardbaar zal blijken te zijn.

De "intramusculaire anticonceptie" lijkt vooralsnog alleen dan geïndiceerd indien andere methoden hebben teleurgesteld of door bijzondere omstandigheden niet kunnen worden toegepast.

Literatuur.

- (1) Geneesmiddelenbulletin, 3, (1969), 23.
- (2) Geneesmiddelenbulletin, 3, (1969), 22.
- (3) Geneesmiddelenbulletin, 3, (1969), 33.
- (4) Zanartu, J. Intern. J. Fertility, 13, (1968), 415.
- (5) Simon, M.P. Bull. Federation Soc. Gynecol. Obstet., 21, (1969), 4.
- (6) Tyler, E.T.S.A. Med. J., 42, (1968), 257.
- (7) Geneesmiddelenbulletin, 3, (1969), 26-29.
- (8) Burstein, R. en H.C. Wasserman, Obstet. Gynec., 23, (1964), 931.
- (9) Zanartu, J. en E. Onetto, 5th Latin Amer. C. Obstet. Gynec., (1961), Santiago.
- (10) Barfield, W.E. en R.B. Greenblatt, Brook Lodge Symp. Progesterone, (1961), 151, Brook Lodge Press, Augusta, USA.
- (11) Rice-Wray, E. Meet. Sc. Group Clin. Aspects Oral Gestogens W.H.O., 1965.
- (12) Coutinho, E.M. e.a. Fertility & Sterility, 17, (1966), 261.
- (13) Zanartu, J. Obstet. Gynec., 28, (1966), 512.
- (14) Wied, G.L. en M.E. Davis, Brook Lodge Symp. Progesterone, (1961), 147, Brook Lodge Press, Augusta, USA.
- (15) Boshann, H.W. en R. Drews, Brook Lodge Symp. Progesterone, (1961), 133, Brook Lodge Press, Augusta, USA.
- (16) Durham, W.C. Fertility & Sterility, 12, (1961), 45.
- (17) Mishell, D.R. e.a. Adv. Planned Parenthood, (1968), 77.
- (18) Mishell, D.R. Amer. J. Obstet. Gynec., 99, (1967), 86.
- (19) Harnecker, J. e.a. Proc. 5th World Congr. Fert. Steril. 1966, Ex. Med. Int. Congr. Series No. 113, (1966), 1090, Chicago and Denver, 1966.
- (20) Zartman, E.R. Proc. 3th & 4th Ann. Meet. Amer. Ass. Planned Parenthood Phys., Ex. Med. Int. Congr. Series No. 138, (1966), 116, Chicago and Denver, 1965/1966.
- (21) Kistner, R.W. Clin. Pharm. & Ther., 1, (1960), 525.
- (22) Ferro, P.L. Fertility and Contraception, (1966), State Univ. N.Y. & Buffalo, 1966.